Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme

Nicolas ARGY*
Docteur en pharmacie, assistant hospitalo-universitaire

Sandrine HOUZÉ
Professeur des Universités, praticien hospitalier, responsable du laboratoire de parasitologie-mycologie, coordinatrice du Centre national de référence du paludisme

Laboratoire de parasitologie-mycologie, Centre national de référence du paludisme, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Le paludisme est une parasitose sanguicole de répartition mondiale, considérée comme un problème de santé publique majeur en zone d'endémie intertropicale mais aussi en zone non endémique en cas d'importation de cas. La gravité de cette maladie, principalement observée lors de l'infection par *Plasmodium falciparum*, découle d'un ensemble de mécanismes physiopathologiques complexes et encore mal décrits. Les accès graves à *P. falciparum* engendrent un taux de mortalité élevé, notamment dans les pays où l'accès aux soins est restreint ainsi que dans ceux où le diagnostic et la prise en charge de cette infection sont méconnus.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - hémozoïne ; mérozoïte ; paludisme ; *Plasmodium falciparum* ; sporozoïte

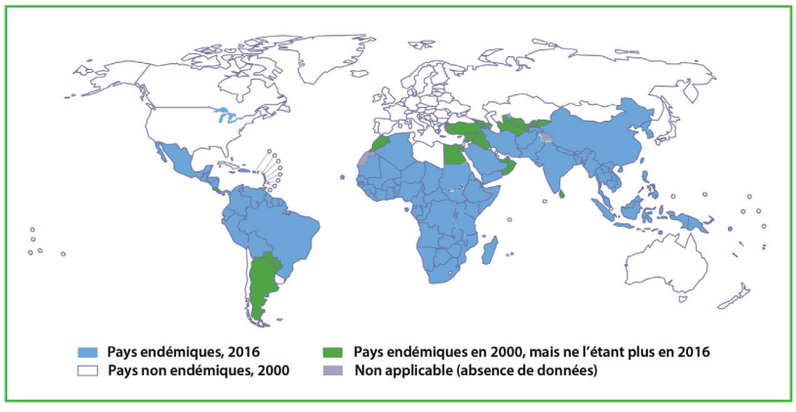
Epidemiology and parasite lifecycle of a worldwide plague, malaria. Malaria is a blood-borne parasitosis present across the world, considered as a major health problem in intertropical endemic zones as well as in non-endemic zones in the event of imported cases. The seriousness of this disease, mainly observed with infection by Plasmodium falciparum, results from a series of complex and poorly described pathophysiological mechanisms. Severe forms caused by P. falciparum are associated with a high mortality rate, notably in countries where access to care is restricted as well as in those where awareness of the diagnosis and treatment of this infection are poor.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - hemozoin; malaria; merozoite; Plasmodium falciparum; sporozoite

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : nicolas.argy@aphp.fr (N. Argy).

Le paludisme, troisième fléau infectieux mondial, est une maladie parasitaire à transmission vectorielle qui sévit dans les régions intertropicales dont trois principales zones de forte transmission : l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique du Sud (*figure 1*). Cinq espèces de *Plasmodium* sont impliquées en pathologie humaine : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 91 pays restent encore exposés au paludisme en 2016 [1]. Même si de gros efforts ont déjà été réalisés pour faire reculer cette infection, 212 millions de cas (148-304) ont été dénombrés dans le monde (90 % en Afrique subsaharienne) en 2016, associés à environ 429 000 décès (235 000-639 000) dont 92 % en Afrique subsaharienne [1]. La quasi-totalité des décès sont liés à l'infection à *P. falciparum* (99 %). En zone d'endémie, ce sont les moins de 5 ans, les femmes enceintes et les personnes âgées qui sont le plus durement atteints et chez lesquels la mortalité est la plus élevée. Les jeunes enfants (moins de 5 ans) représenteraient 70 % des décès comptabilisés, soit 303 000 en 2016 [1].



© OMS

Figure 1. Évolution de la répartition mondiale de *Plasmodium spp.* entre 2000 et 2016 [1].

Épidémiologie du paludisme d'importation en France métropolitaine

✦ **Les voyageurs internationaux qui visitent les régions endémiques** sont soumis au risque d'infection par *Plasmodium spp*. Cette exposition serait à l'origine de 10 000 déclarations d'accès palustres en zone non endémique, encore appelés "cas de paludisme d'importation" [2].

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2018.01.004

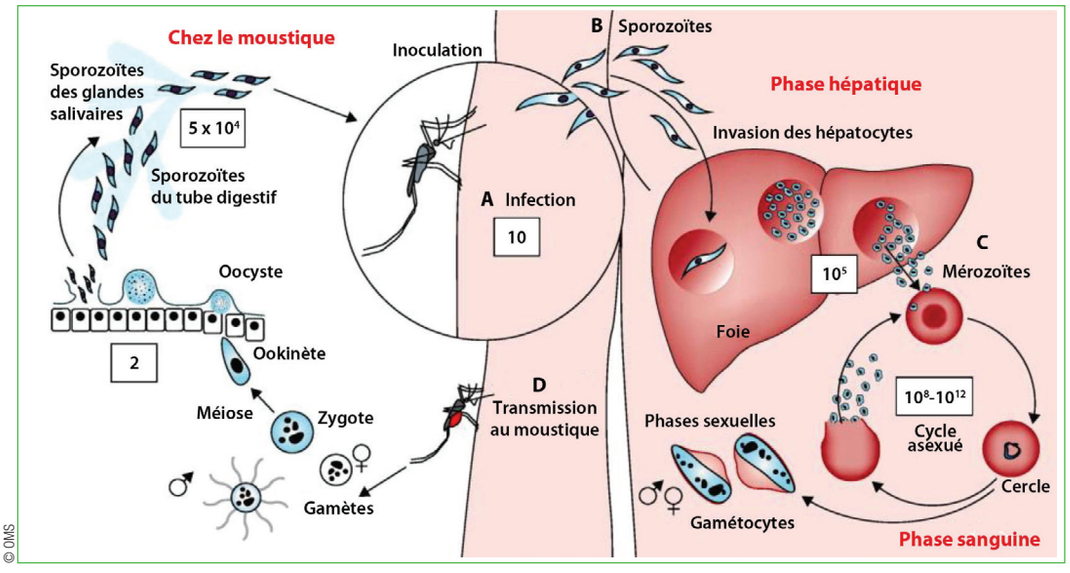


Figure 2. Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum* [11].

✦ **L'existence d'étroites relations économiques et d'un flux migratoire important avec certains pays d'Afrique subsaharienne fait de la France le pays occidental le plus exposé** au risque d'importation de cas de paludisme [3]. En 2016, le Centre national de référence (CNR) du paludisme a recensé, à travers son réseau national, 2 450 cas notifiés de paludisme d'importation en France métropolitaine, ce qui permet d'estimer à environ 4 690 le nombre total d'accès palustres pour cette même année [4].

✦ **La majorité des cas importés sont contractés en Afrique subsaharienne** (97,5 %) et sont dus à *P. falciparum* (86,4 %) [4]. Les formes graves de paludisme à *P. falciparum* répertoriées en 2016 représentaient 13,1 % des cas notifiés, soit 302. Le taux de mortalité est d'environ 0,21 % pour l'ensemble des cas déclarés et de 1,6 % pour les formes graves [4].

✦ **Contrairement aux zones d'endémie, la population concernée par le paludisme d'importation est hétérogène,** composée de sujets migrants d'origine africaine, de voyageurs originaires de zones d'endémie et de voyageurs occidentaux, adultes ou enfants, tous considérés comme particulièrement à risque car non immunisés vis-à-vis du parasite et donc susceptibles de présenter une forme clinique grave d'infection à *P. falciparum*. La diminution de l'immunité après le départ de la zone de transmission palustre peut exposer les migrants au même risque que les voyageurs [5]. De plus, la mauvaise compréhension du risque encouru par ces populations de migrants, reflétée par le non-respect des recommandations prophylactiques, telles que l'absence ou l'irrégularité de prise d'un traitement chimioprophylactique, augmente le risque d'un accès palustre au retour d'une zone d'endémie [6-10].

Cycle parasitaire de *Plasmodium spp.*

✦ ***Plasmodium spp.* possède un cycle parasitaire hétéroxène** faisant intervenir deux hôtes (*figure 2*) :

- l'hôte définitif, où s'effectue la reproduction sexuée, est un moustique femelle hématophage du genre *Anopheles spp.*, dont 25 espèces parmi plus de 400 sont connues pour être de bons vecteurs du paludisme ;
- l'hôte intermédiaire, où s'effectue la reproduction asexuée, est représenté par l'homme.

✦ **L'homme est contaminé lors du repas sanguin d'un anophèle femelle** inoculant à partir de ses glandes salivaires des millions de sporozoïtes mobiles et infectants. Les sporozoïtes sont injectés au site de la piqûre et restent quelques minutes dans le derme avant de gagner la circulation lymphatico-sanguine pour rejoindre les hépatocytes de l'hôte et s'y multiplier [11]. Après maturation et formation de schizontes intra-hépatiques, l'hépatocyte se rompt et libère de nouvelles formes mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine.

✦ **La phase de migration des sporozoïtes** du site d'inoculation à l'hépatocyte et la phase de développement hépatique dite "hépatique prépatente" ou "exo-érythrocytaire" sont cliniquement silencieuses et de durée variable, selon l'espèce infestante (7-12 jours pour *P. falciparum*, environ trois semaines pour *P. vivax* et *P. ovale*, plus pour *P. malariae*).

✦ **La phase sanguine dite "intra-érythrocytaire"** correspond à la phase clinique de l'infection. Elle suit la phase hépatique parasitaire et débute lors de la libération des mérozoïtes intra-hépatiques dans la circulation sanguine. Ces formes parasitaires uninuclées, après avoir pénétré dans le globule rouge, se différencient en trophozoïtes et se multiplient par reproduction asexuée (schizogonie) pour se transformer en schizonte multinucléé. À maturité, la membrane du globule rouge parasité par

Références

[1] World Health Organization (WHO). World malaria report 2016. Genève: WHO; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1

[2] World Health Organization (WHO). International travel and health. Genève: WHO; 2012. http://who.int/ith/ITH_EN_2012_WEB_1.2.pdf?ua=1

[3] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016. Infectious disease surveillance summary, EU/EEA, 2014 data. Stockholm: ECDC; 2016. https ://ecdc.europa.eu/en/infectious-diseases-public-health/surveillance-and-disease-data/annual-epidemiological-reports

[4] Centre national de référence du paludisme pour la France métropolitaine. Rapports annuels. www.cnrpalu-france.org/pages/rapports-annuels/

[5] Jennings RM, De Souza JB, Todd JE et al. Imported Plasmodium falciparum malaria: are patients originating from disease-endemic areas less likely to develop severe disease? A prospective, observational study. Am J Trop Med Hyg. 2006;75(6):1195-9.

[6] Jelinek T, Schulte C, Behrens R et al. Imported Falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. Clin Infect Dis. 2002;34(5):572-6.

[7] Leder K, Black J, O'Brien D et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. Clin Infect Dis. 2004;39(8):1104-12.

[8] Neave PE, Jones CO, Behrens RH. A review of risk factors for imported malaria in the European African diaspora. J Travel Med. 2010;17(5):346-50.

[9] Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ et al. Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. BMJ. 1992;305(6856):741-3.

un schizonte mûr se rompt et des mérozoïtes filles sont libérés, qui parasiteront de nouveaux globules rouges, perpétuant ainsi le cycle intra-érythrocytaire. Lors de ce développement intra-érythrocytaire par mitoses successives, le parasite se nourrit du contenu du globule rouge, modifie la paroi de celui-ci en y insérant des protéines parasitaires et détoxifie les produits de dégradation de l'hémoglobine tels que l'hème sous forme de cristaux inertes appelés hémozoïne [11]. Ce cycle asexué est de 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, 72 heures pour *P. malariae* et 24 heures pour *P. knowlesi*. Sous l'effet d'un stress ou d'autres stimuli, une partie des formes trophozoïtes asexuées peut se différencier en gamétocytes mâle ou femelle. Ce sont les formes sexuées non réplicatives du parasite, éliminées passivement au cours de l'infection au niveau du filtre de la rate si elles ne sont pas prélevées par le vecteur. Ces formes circulantes, ingérées par le moustique femelle vecteur lors d'un futur repas sanguin chez un hôte infecté, initieront une reproduction sexuée en se différenciant en gamètes mâles et femelles dans la cavité abdominale du moustique où il y aura fécondation, puis naissance d'un ookinète. Cet œuf libre et mobile quittera la lumière du tube digestif du moustique pour se fixer sur la paroi externe de l'estomac et se transformer en oocyste dans lequel une centaine de sporozoïtes seront produits. Ceux-ci migreront à maturation jusqu'aux glandes salivaires de l'anophèle pour être libérés lors d'un prochain repas sanguin.

Physiopathologie de l'accès palustre grave à *P. falciparum*

✦ **Alors que les infections à *Plasmodium non-falciparum* sont plus fréquemment associées à la survenue d'accès palustre simple,** l'infection à *P. falciparum* peut être à l'origine de formes graves à la mortalité élevée.

✦ **L'accès palustre grave résulte d'un processus multifactoriel complexe** faisant intervenir de nombreux mécanismes liés à l'hôte et au parasite. Trois événements semblent néanmoins majoritaires : la séquestration parasitaire, l'activation de l'endothélium vasculaire et les mécanismes immunopathologiques associés au déséquilibre entre réponse immunitaire innée pro- et anti-inflammatoire.

✦ **La séquestration parasitaire constitue un des principaux mécanismes physiopathologiques de l'accès palustre grave** à l'origine de l'atteinte cérébrale et du paludisme gestationnel. Résultant d'un phénomène appelé "cytoadhérence", elle repose sur :

- l'adhésion des globules rouges parasités à la surface des cellules endothéliales vasculaires de l'hôte ;
- la capacité du globule rouge parasité à s'agglutiner avec des globules rouges non parasités (*rosetting*) ;
- l'agglutination des globules rouges parasités facilitée par les plaquettes (*clumping*).

La séquestration parasitaire permet aux formes matures asexuées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés et schizontes) [12] d'échapper à la clairance splénique de l'hôte et favorise l'augmentation de la biomasse parasitaire par une multiplication parasitaire facilitée dans l'environnement anaérobique des veinules post-capillaires. Ce processus de séquestration confère à *P. falciparum* un avantage pour sa survie, contrairement aux autres espèces [13,14]. Cette cytoadhérence a également pour conséquences une obstruction progressive des capillaires associée à une réduction du flux sanguin dans différents organes, dont le système nerveux central ou le placenta, à l'origine respectivement du tableau de neuropaludisme et de paludisme gestationnel.

✦ **Les mécanismes de cytoadhérence ne peuvent expliquer à eux seuls les lésions vasculaires** observées lors d'un accès palustre grave. La présence de cellules inflammatoires au sein des amas de globules rouges séquestrés semble souligner le rôle délétère de la réaction inflammatoire développée vis-à-vis de l'infection par *P. falciparum* par un déséquilibre de la balance de sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires [15,16]. L'indépendance de la séquestration parasitaire vis-à-vis de ces deux mécanismes immunopathologiques n'est pas totalement prouvée et il semblerait que ces derniers soient finalement intimement liés. Une production dérégulée de cytokines pro-inflammatoires chez l'hôte infecté serait l'une des principales origines de ces mécanismes. Les conséquences majeures sont une majoration de la symptomatologie clinique et une déstabilisation de la réaction immunitaire innée.

✦ **La séquestration parasitaire dans la microcirculation des veinules post-capillaires entraîne une activation des cellules endothéliales vasculaires** qui a de nombreuses répercussions physiologiques. L'activation de l'endothélium vasculaire favorise un état proadhésif endothélial [17], un état procoagulant associé une consommation excessive des plaquettes, ainsi qu'une perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique à l'origine de l'atteinte neurologique lors d'un accès palustre grave.

Conclusion

Le paludisme reste encore, malgré les moyens financiers et humains mis en place depuis quelques années, la première parasitose mondiale. La compréhension des mécanismes de transmission et de développement de la maladie a permis de mieux prévenir et traiter l'infection palustre, limitant la mortalité qui lui est associée. Néanmoins, une description plus précise des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le paludisme grave à *P. falciparum* est nécessaire, dans l'objectif d'améliorer le diagnostic et la prise en charge.

Références

[10] Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, van Wolfswinkel EM et al. Severity of imported malaria: protective effect of taking malaria chemoprophylaxis. Malar J. 2013;12:265.

[11] White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT et al. Malaria. Lancet. 2014;383(9918):723-35.

[12] Silamut K, Phu NH, Whitty C et al. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. Am J Pathol. 1999;155(2):395-410.

[13] Khoury DS, Cromer D, Best SE et al. Effect of mature blood-stage Plasmodium parasite sequestration on pathogen biomass in mathematical and in vivo models of malaria. Infect Immun. 2014;82(1):212-20.

[14] Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren M. Molecular aspects of severe malaria. Clin Microbiol Rev. 2000;13(3):439-50.

[15] Moxon CA, Grau GE, Craig AG. Malaria: modification of the red blood cell and consequences in the human host. Br J Haematol. 2011;154(6):670-9.

[16] Gay F, Zougbédé S, N'dilimabaka N et al. Cerebral malaria: what is known and what is on research. Rev Neurol. 2012;168(3):239-56.

[17] Wu Y, Szestak T, Stins M et al. Amplification of P. falciparum Cytoadherence through induction of a pro-adhesive state in host endothelium. PloS One. 2011;6(10):e24784.

Remerciements
Le docteur Nicolas Argy remercie le professeur Sandrine Houzé pour sa contribution à l'écriture et à la relecture de ce document.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.